

LES NOUVEAUX MODES D'ADMINISTRATION DES ANTALGIQUES

Michel Lanteri-Minet

Département d'évaluation et traitement de la douleur, pôle neurosciences cliniques, CHU de Nice, hôpital de Cimiez, 06000 Nice, France.
lanteri-minet.m@chu-nice.fr

Si la voie orale reste le mode d'administration principal des antalgiques, le traitement de la douleur s'est enrichi de nouveaux médicaments passant par d'autres modes d'administration. Ces modes d'administration, qui ne sont pas nouveaux, sont représentés essentiellement par la voie topique, la voie transmuqueuse et la voie intrathécale.

Voie topique

La voie topique est utilisée depuis longtemps dans le domaine de l'antalgie avec notamment l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans les douleurs musculo-squelettiques. Récemment, ce mode d'administration s'est également imposé dans le traitement des douleurs neuropathiques avec la lidocaïne (Versatis) et la capsaïcine à haute concentration (Qutenza). Pour ces deux principes actifs, le rationnel d'utilisation de la voie topique est double : s'affranchir de la voie orale (inefficace pour la lidocaïne, qui est dégradée après le premier passage hépatique ; mal tolérée pour la capsaïcine du fait d'une stimulation systématique des récepteurs TRPV1 qui sont des récepteurs impliqués dans la sensibilité thermo-algique) et améliorer le rapport bénéfice-risque par la suppression des effets systémiques dans le cadre d'un bon usage de ces médicaments. Concernant la capsaïcine à haute concentration, outre l'amélioration du

rapport bénéfice-risque, l'avantage de la voie topique est un effet thérapeutique, permettant, en cas d'efficacité, une seule application de 30 à 60 minutes tous les 3 mois. Versatis est utilisable en ambulatoire et a une autorisation de mise sur le marché (AMM) limitée aux algies post-zostériennes.¹ Qutenza ne peut être administré que dans le cadre d'une hospitalisation (essentiellement de jour) par une structure de prise en charge de la douleur chronique et a une AMM plus large puisque englobant toutes les douleurs neuropathiques d'origine périphériques, à l'exclusion des douleurs neuropathiques d'origine diabétique.²

Voie transmuqueuse

Dans le domaine de l'antalgie, la voie transmuqueuse s'est imposée en permettant un effet morphinique rapide avec de multiples spécialités pharmaceutiques contenant toutes le citrate de fentanyl administré au travers de diverses galéniques (Abstral comprimé sublingual, Actiq comprimé avec applicateur buccal, Breakyl film orodispersible, Effentora comprimé gingival, Instanyl solution pour pulvérisation nasale, PecFent solution pour pulvérisation nasale). Il est important de rappeler que toutes ces spécialités pharmaceutiques ont une AMM qui est limitée au traitement des accès douloureux paroxystiques du cancer³ qui sont des accès douloureux spontanés survenant malgré un traitement de

fond par opioïdes à posologie stable faisant que les patients concernés sont ceux prenant au moins : soit 60 mg par jour de sulfate de morphine, soit 30 mg par jour d'oxycodone, soit 8 mg d'hydromorphone, soit 25 µg par heure de fentanyl (transdermique), et ce depuis au moins une semaine. Ces accès ont un paroxysme qui apparaît en moins de 3 minutes et durent en général moins de 30 minutes, faisant que l'utilisation des formes orales à libération immédiate de sulfate de morphine ou d'oxycodone n'est pas adaptée. Ces accès doivent être distingués des accès douloureux de fin de dose qui justifient une augmentation de la dose ou du nombre d'interdoses des opioïdes. L'utilisation du citrate de fentanyl par voie transmuqueuse repose sur une titration qui est propre à chaque spécialité pharmaceutique contenant du citrate de fentanyl, sachant que, pour toutes ces spécialités, le bon usage implique que les patients attendent au moins 4 heures avant de traiter un nouvel accès paroxystique et que le traitement de plus de 4 accès par jour impose une adaptation du traitement de fond. Enfin, il est essentiel de rappeler qu'aucune des spécialités pharmaceutiques à base de citrate de fentanyl transmuqueux n'a démontré d'avantage clinique par rapport aux autres et que toutes ces spécialités sont classées en tant que stupéfiants avec une prescription sur ordonnance sécurisée limitée à 28 jours avec délivrance fractionnée de 7 jours au maximum.

TABLEAU

Nouveaux antalgiques

VOIE TOPIQUE				
DCI	Spécialités	AMM	Posologie	Effets indésirables
Lidocaïne	■ Versatis	■ Algie post-zostérienne	■ 1 à 3 emplâtres par jour à appliquer 12 h	■ Irritation locale
Capsaïcine	■ Qutenza	■ Douleurs neuropathiques périphériques non diabétiques	■ 1 à 4 patchs pendant 30 à 60 min ■ Administration en hôpital de jour	■ Douleur induite transitoire
VOIE TRANSMUQUEUSE				
DCI	Spécialités	AMM	Posologie	Effets indésirables
Fentanyl	■ Abstral ■ Actiq ■ Effentora ■ Instanyl ■ PerFent	■ Accès douloureux paroxystiques du cancer	■ Variable ■ Titration différente selon les spécialités	■ Ceux des opioïdes forts
Tétrahydrocannabinol et cannabidiol	■ Sativex	■ Spasticité de la SEP	■ Variable ■ Titration maximale de 12 pulvérisations par jour	■ Effets indésirables neuropsychiques
VOIE INTRATHÉCALE				
DCI	Spécialités	AMM	Posologie	Effets indésirables
Ziconotide	■ Prialt	■ Douleur chronique intense justifiant la voie intrathécale	■ Variable ■ Titration	■ Effets indésirables neuropsychiques ■ Risque infectieux ■ Lyse musculaire

AMM : autorisation de mise sur le marché ; DCI : dénomination commune internationale ; SEP : sclérose en plaques.

La voie transmuqueuse est également celle sur laquelle repose un autre stupéfiant qui devrait bientôt arriver sur le marché. En effet, une association de tétrahydrocannabinol et de cannabidiol sous la forme d'un spray buccal (Sativex) vient récemment d'obtenir une AMM dans le traitement symptomatique de la spasticité liée à la sclérose en plaques résistante aux autres traitements avec une initiation de la prescription réservée aux neurologues et rééducateurs hospitaliers.⁴

Voie intrathécale

Avec l'arrivée du sulfate de morphine permettant l'utilisation aisée des opioïdes forts, la voie intrathécale s'était limitée à quelques patients ayant des douleurs particulièrement réfractaires. Si, du fait de son caractère invasif et coûteux (implantation d'une pompe permettant l'administration), cette voie d'administration reste d'indication limitée, elle a été remise dans l'actualité de l'antalgie avec l'arrivée sur le marché de Prialt. Cette spécialité a

pour principe actif la ziconotide, qui est un antagoniste des canaux calciques voltage-dépendants de type N permettant de moduler l'intégration douloureuse au niveau spinal. La ziconotide est un analogue synthétique d'un peptide présent dans le venin d'un escargot marin, *Conus magus*. Il est le premier principe actif issu d'une pharmacologie préclinique reposant sur la compréhension des mécanismes d'action de divers peptides contenus dans des venins animaux (serpents, araignées...). Cependant, leur

nature peptidergique impose l'administration intrathécale qui seule, pour l'instant, permet d'éviter l'action d'exopeptidases qui sont des enzymes de l'organisme dégradant ces substances. Cette spécialité pharmaceutique originale, initialement reconnue par les autorités avec un statut de médicament orphelin, a une AMM limitée au « *traitement des douleurs chroniques intenses, chez les patients nécessitant une antalgie intrarachidienne* ». ⁵ En pratique, elle est essentiellement utilisée dans le traitement des douleurs survenant dans un contexte de cancer et dans celui des douleurs neuropathiques. Son rapport bénéfices-risques (risque infectieux de la voie intrathécale, effets indésirables neuro-psychiques, lyse musculaire) est encore discuté, et son utilisation ne peut se faire que par des équipes multidisciplinaires de prise en charge de la douleur ayant une expertise dans l'administration de médicaments par voie intrathécale.

Les voies d'administration non entérales qui caractérisent un certain nombre de nouvelles spécialités pharmaceutiques (v. tableau) venues enrichir l'arsenal thérapeutique de l'antalgie répondent ainsi à des rationnels différents, allant d'une volonté d'optimiser les caractéristiques des principes actifs ou le rapport bénéfice-risque de ces derniers, sachant qu'elles sont parfois indispensables compte tenu de propriétés pharmacologiques rendant la voie orale impossible. Elles vont donc bien au-delà de la simple évolution galénique. Cette utilisation de voies d'administration non orales va probablement s'amplifier dans les années futures. À ce titre, on peut évoquer dans le domaine du traitement de la crise de migraine les développements cliniques en cours visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du sumatriptan transmuqueux ou transdermique, ou encore celui de la dihydroergotamine par voie intrabronchique. •

RÉFÉRENCES

1. Haute Autorité de santé. Avis de la Commission de la transparence sur Versatis®. 6 oct. 2010. www.has.fr
2. Haute Autorité de santé. Avis de la Commission de la transparence sur Qutenza®. 6 oct. 2010-15 déc. 2010. www.has.fr
3. Haute Autorité de santé. Fiche de bon usage sur les accès douloureux paroxystiques du cancer. Sept. 2011. www.has.fr
4. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. Sativex®. 28 mars 2014. www.ansm.sante.fr
5. Haute Autorité de santé. Avis de la Commission de la transparence sur Prialt®. 14 mai 2018. www.has.fr

Pour les 5 dernières années, M. Lantéri-Minet déclare avoir des liens d'intérêts avec Allergan, Almirall SAS, Astellas, AstraZeneca Pharmaceuticals, ATI, BMS, Boehringer, Boston Scientific, CoLucid, Convergence, GlaxoSmithKline Inc, Grünenthal, Lilly, Johnson & Johnson, Medtronic, Menarini, MSD, Pierre Fabre, Pfizer, Reckitt Benckiser, St. Jude, Sanofi-Aventis, UCB, Zambon.

NOTRE ENGAGEMENT ÉDITORIAL

larevuedupraticien

L'éditeur de La Revue du Praticien est le groupe Global Média Santé. La qualité du contenu scientifique et pédagogique de la revue et de son site Web larevuedupraticien.fr, accessible directement ou à partir du portail egora.fr, est garantie par le respect des valeurs éditoriales suivantes :

COMITÉ DE RÉDACTION SCIENTIFIQUE :

Des experts, membres permanents ou conseillers du comité de rédaction scientifique, proposent des thèmes à traiter (compte tenu des actions prioritaires de santé publique, des recommandations de la HAS et des sociétés savantes et de l'actualisation nécessaire des connaissances médicales), désignent en fonction de leur compétence reconnue (selon leurs titres et travaux) les auteurs à solliciter et assurent la lecture critique de tous les arti-

cles reçus (articles de formation continue ou travaux originaux) ainsi que l'analyse critique de tous les contenus Web de son site Internet (vidéos, documents audio, diaporamas, photographies...).

RÉFÉRENCES :

Chaque article publié dans *La Revue* ou mis à jour et déposé dans le fonds documentaire de son site Internet est accompagné de références bibliographiques appelées dans le texte selon les normes de Vancouver.

CONFLITS D'INTÉRÊTS :

Tous les articles publiés dans *La Revue* ou mis à jour et déposés dans le fonds documentaire de son site Internet sont signés et accompagnés des coordonnées complètes des auteurs. Ces derniers sont systématiquement invités à signaler toute relation contractuelle avec une entreprise du médicament ou spécialisée dans les dispositifs médicaux, susceptible de créer un conflit d'intérêts compte tenu du thème traité dans l'article. La déclaration des conflits d'intérêts figure obligatoirement en fin d'article.

ENGAGEMENT FMC :

Les articles ou contenus Web de formation médicale continue et les travaux originaux constituent l'essentiel du fonds éditorial de *La Revue du Praticien*.

PROMOTION DU MÉDICAMENT ET DU MATÉRIEL MÉDICAL :

Toute publicité rédactionnelle ou visuelle dans *La Revue* ou sur son site Internet est systématiquement identifiée comme telle par une mention explicite.